

NOVEL PROSTAGLANDIN E1 DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**Publication number:** JP63002972**Publication date:** 1988-01-07**Inventor:** NAKAMOTO YASUMASA; ISHIZUKA YORIYASU;
KATO YUICHI; NAKAO TAKESHI; TAKESHIMA
MITSUO; MIYAGAWA RYOZO**Applicant:** NIHON IYAKUHIN KOGYO CO LTD**Classification:****- international:** **A61K31/557; A61K31/5575; A61P9/00; C07C67/00;
C07C401/00; C07C405/00; A61K31/557; A61P9/00;
C07C67/00; C07C401/00; C07C405/00; (IPC1-7):
A61K31/557; C07C177/00****- European:****Application number:** JP19860142961 19860620**Priority number(s):** JP19860142961 19860620

Report a data error here

Abstract of JP63002972

NEW MATERIAL:A compound shown by formula I (R is H or lower alkyl; R1 is 5-7C alkyl; broken line is alpha steric configuration of bond between stoms, wedge line is beta steric configuration of bond between stoms and wavy line is alpha of beta steric configuration of bond between atoms or mixture thereof) and a salt thereof. EXAMPLE:(11S, 13E, 15S)-11, 15-dihydroxy-10, 10-dimethylo-9-oxoprost-13-en-1-oic acid methyl ester. USE:Useful for treatment for human diseases as a drug effective for improving cerebral blood flow, peripheral circulation. peripheral blood circulation disorder, etc.

PREPARATION:A compound shown by formula III (R' is lower alkyl; R2 is OH-protecting group) obtained by using 5,5-dimethyl-4-hydroxy-2-cyclopentenone shown by formula II as a raw material is deprotected and then hydrolyzed or hydrolyzed and deprotected to give a compound shown by formula I wherein R is H.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-2972

⑤ Int. Cl.⁴
C 07 C 177/00
// A 61 K 31/557

識別記号
1 0 4
A B N

庁内整理番号
7419-4H

④ 公開 昭和63年(1988)1月7日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全 22 頁)

⑭ 発明の名称 新規プロスタグランジンE₁誘導体及びその製法

⑯ 特 願 昭61-142961

⑰ 出 願 昭61(1986)6月20日

⑱ 発 明 者	中 本	泰 正	富山県高岡市丸の内5-26
⑱ 発 明 者	石 塚	仍 康	富山県高岡市大町5-27
⑱ 発 明 者	嘉 藤	裕 一	富山県富山市新庄銀座115-3
⑱ 発 明 者	中 尾	武 司	富山県高岡市伏木国分441-1
⑱ 発 明 者	竹 嶋	光 雄	富山県中新川郡舟橋村舟橋1011
⑱ 発 明 者	宮 川	良 三	富山県富山市五福末広町834-48
⑰ 出 願 人	日本医薬品工業株式会 社		富山県富山市総曲輪1丁目6番21
⑲ 代 理 人	弁理士 小田島 平吉		外1名

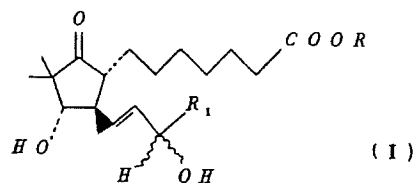
明 細 書

1 発明の名称

新規プロスタグランジンE₁誘導体及び
その製法

2 特許請求の範囲

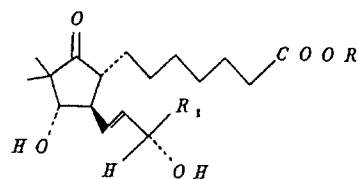
1. 下記式(I)



但し式中、Rは水素原子もしくは低級アルキル基を示し、R₁はC₁～C₄のアルキル基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(▲)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであることを示す。

もしくはそれらの混合物であることを示す、で表わされる新規プロスタグランジンE₁誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類。

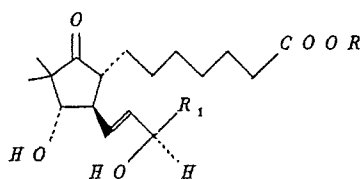
2. 下記式



但し式中、R、R₁、破線(-----)及びくさび線(▲)は式(I)について前記したと同義である、

で表わされる特許請求の範囲第1項記載のプロスタグランジンE₁誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類。

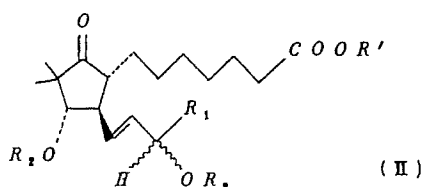
3. 下記式



但し式中、 R 、 R_1 、破線(-----)及びくさび線(▲)は式(I)について前記したと同義である、

で表わされる特許請求の範囲第1項記載のプロスタグランジン E_1 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類。

4. 下配式(II)

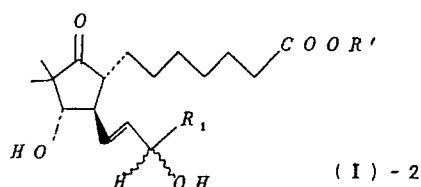


但し式中、 R' は低級アルキル基を示し、

- 3 -

で表わされる新規プロスタグランジン E_1 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類の製造。

5. 下配式(I)-2



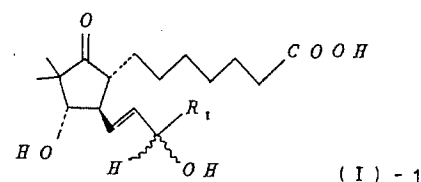
但し式中、 R' は低級アルキル基を示し、 R_1 は $C_5 \sim C_7$ のアルキル基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(▲)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す、

で表わされる化合物を、加水分解反応に賦することを特徴とする下配式(I)-1

- 5 -

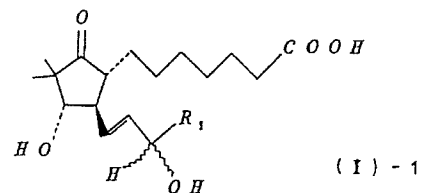
R_1 は $C_5 \sim C_7$ のアルキル基を示し、 R_2 は水酸基の保護基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(▲)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す、

で表わされる化合物を脱保護基反応後、加水分解反応に賦するか、加水分解反応後、脱保護基反応に賦することを特徴とする下配式(I)-1



但し式中、 R_1 、破線(-----)、くさび線(▲)及び波線(~~~~~)は上記したと同義、

- 4 -



但し式中、 R_1 、破線(-----)、くさび線(▲)及び波線(~~~~~)は上記したと同義、

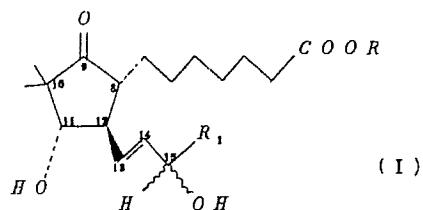
で表わされる新規プロスタグランジン E_1 誘導体及びその製薬学的に許容し得る塩類の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、従来公知文献未記載のプロスタグランジン E_1 誘導体及びその製法に関する。該新規プロスタグランジン E_1 誘導体ならびにその薬学的に許容し得る塩類は、たとえば、脳血流的改善や末梢血行障害などの改善に有効な医薬として、人の疾病の予防もしくは治療などの処置に有用であつて、医学及び薬学上極めて重要な価値を有する。

- 6 -

更に詳しくは、本発明は下記式 (I)

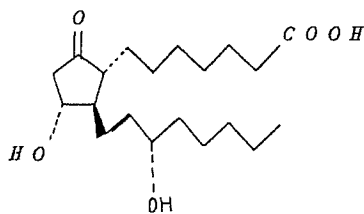


但し式中、 R は水素原子もしくは低級アルキル基を示し、 R_1 は $C_3 \sim C_7$ のアルキル基を示し、そして式中の破線 (-----) は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線 (▲) は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線 (~~~~~) は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであることを示し、もしくはそれらの混合物であることを示す、で表わされる新規プロスタグランジン E 、誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類に関する。本発明はまた、該化合物の製法に関する。

上記式 (I) において、式中、8位、11位、

- 7 -

13-エン-1-オイツクアシドと命名されている (CHEMICAL ABSTRACTS - Vol. 95, 1981 - CHEM. SUBSTANCE INDEX 5921CS)。



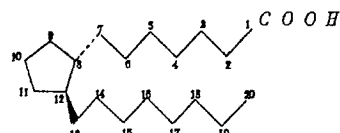
上記構造式において破線 (-----) で示した結合はアルファ立体配置を即ちこの平面の下向きに置換基が結合していることを意味する。又くさび線 (▲) で示した結合はベータ立体配置を、即ちこの平面の上向きに置換基が結合していることを意味する。

更に、これら PG の生理活性作用は、例えば循環器系、呼吸器系、消化器系、泌尿器系、生殖器系、中枢神経系などの生体組織のほとんど全ての組織におよんでいることが報告されている [例え

12位及び15位の炭素原子は光学活性な炭素原子を示し、但し15位の炭素原子については光学活性でない場合も包含する。

プロスタグランジン (PG) はアラキドン酸から生体内で生合成される化合物であつて、微量で種々の重要な生理作用を示す生理活性物質であることが知られている。

さらに、 PG は下記式の構造を有するプロスタノ酸の誘導体であり、



その5員環部分の構造により例えば E 、 $F\alpha$ 、 A 、 B 、 C 、 D 等の各種のタイプに分類されることもよく知られている [例えば「月刊薬事」Vol. 22, 31 (1980)]。

例えば $PG E_1$ は次の構造式で表わされる化合物であつて、(11 α 、13 E 、15 S)-11, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-プロスト-

- 8 -

ば「月刊薬事」Vol. 22, 49 (1980)]。

従来、天然型の PG のいくつか例えば $PG F_{2\alpha}$ 、 $PG E_2$ 、 $PG E_1$ などは医薬品としてすでに実用化されている。

しかしながら天然型の PG は概して代謝が速く、また化学的に不安定なものが多く、さらに副作用の問題もあり、加えてその生理活性作用が必ずしも特異的でないという欠点を有する。

近年、天然型の PG の上述の如き欠点をもたないより優れた特異的な性質を有する非天然型の PG を開発しようとする試みが行われている。

本発明者等はこのような非天然型の PG の開発研究を行つて来た。その結果、前記式 (I) で表わされる従来文献未記載の $PG E$ 、誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類の合成に成功し、かつ天然型の $PG E$ と比べて該式 (I) 化合物及びその塩類は化学的に安定であり、より選択性のある優れた生理活性作用を有することを発見した。

従つて本発明の目的は新規な光学活性なプロスタグランジン E 、誘導体及びその薬学的に許容し

- 9 -

- 10 -

得る塩類を提供するにある。

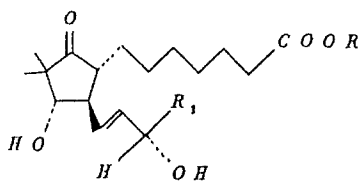
本発明の他の目的は、該新規プロスタグランジンE、誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類の製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は以下の記載から一層明らかとなるであろう。

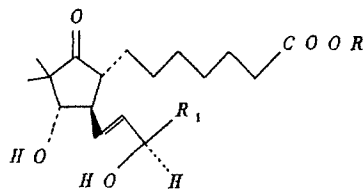
本発明式(I)化合物において、 R_1 は $C_1 \sim C_7$ のアルキル基、例えばn-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基等を示す。 R は水素原子又は低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基等を示す。式(I)化合物において、 R が水素原子である場合はその薬学的に許容し得る塩の形であることができ、このような塩類の例としては、例えばNa塩、K塩、アンモニウム塩、アミンから導かれた第四級アンモニウム塩等を示すことができる。

該式(I)化合物は、式中、 R が水素原子である場合の下記式(I)-1化合物及び R が低級アルキル基 R' である場合の下記式(I)-2化合物を包含する。

- 1 1 -



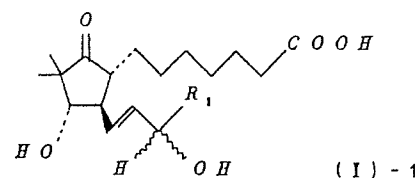
但し式中、 R 、 R_1 、 [破線] 及びくさび線(▲)は式(I)について前記したと同義である。



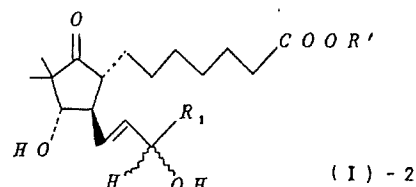
但し式中、 R 、 R_1 、破線(-----)及びくさび線(▲)は式(I)について前記したと同義である。

本発明式(I)化合物中、 R が低級アルキル基 R' である前記式(I)-2で表わされる化合物

- 1 3 -



但し式中、 R_1 、破線(-----)、くさび線(▲)及び波線(~~~~~)は上記したと同義。

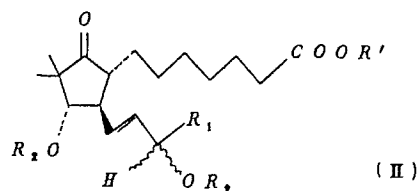


但し式中、 R' は低級アルキル基を示し、 R_1 、破線(-----)、くさび線(▲)及び波線(~~~~~)は上記したと同義。

又、本発明式(I)化合物は、例えば、下記式で表わされる化合物を包含する。

- 1 2 -

は、下記式(II)



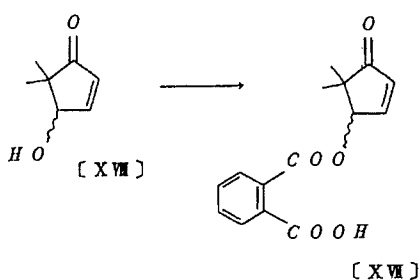
但し式中、 R' は低級アルキル基を示し、 R_1 は $C_1 \sim C_7$ のアルキル基を示し、 R_2 は水酸基の保護基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(▲)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す。

で表わされる化合物を脱保護基反応に試すことによつて得ることができる。そして、得られる前記式(I)-2で表わされる化合物は、加水分解反

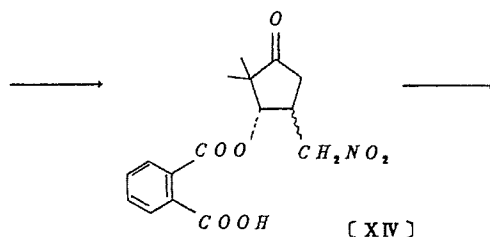
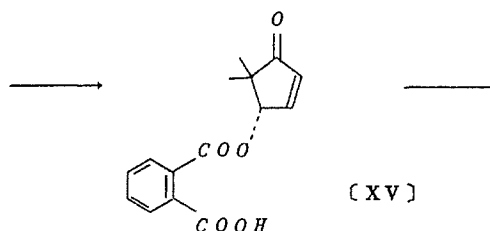
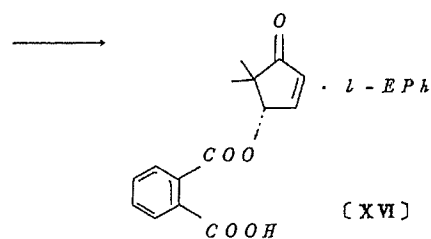
- 4 4 -

応に賦することによつて、前記式(Ⅰ)-1で表わされる化合物〔式(Ⅰ)においてRが水素原子である化合物〕に容易に転化することができる。更に又、上記の式(Ⅱ)化合物を脱保護基反応後、加水分解反応に賦して式(Ⅰ)-1化合物を得る態様の代りに、該式(Ⅱ)化合物を加水分解反応に賦した後に脱保護基反応に賦す態様によつても、式(Ⅰ)-1化合物を得ることができる。

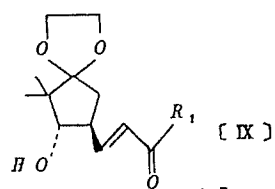
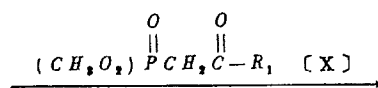
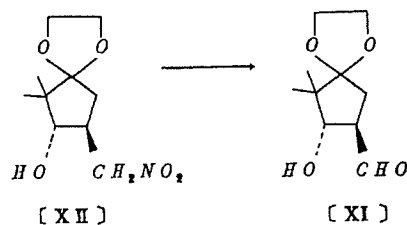
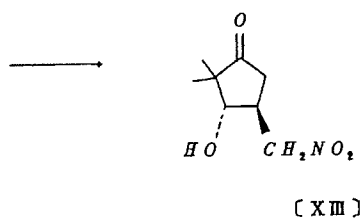
以下に本発明式(Ⅰ)化合物の製造についてその数態様を詳しく述べる。本発明方法一態様によれば、式(Ⅰ)で示される本発明の化合物は、例えば以下の如くして製造することができる。



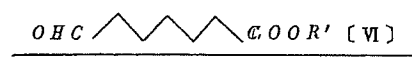
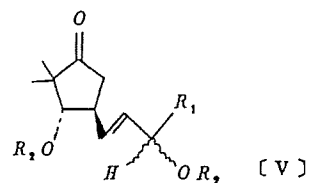
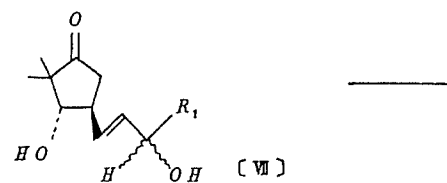
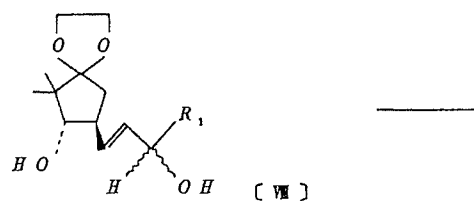
- 15 -



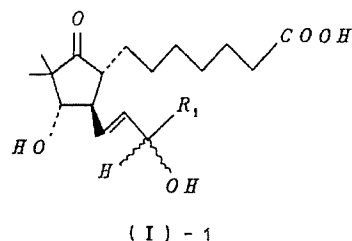
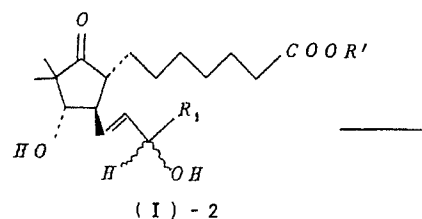
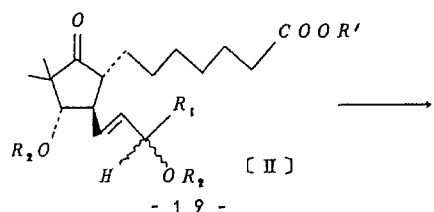
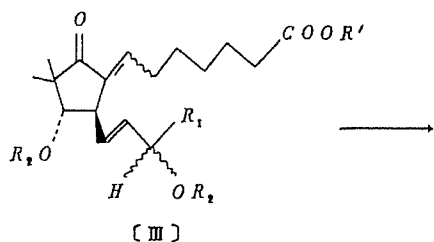
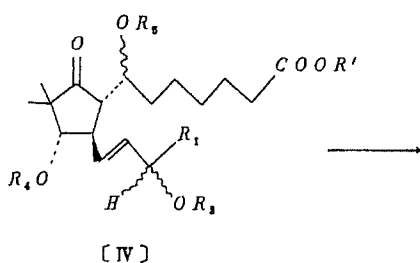
- 16 -



- 17 -



- 18 -



l-EPh は *l*-エフェドリンを示し

R_2 は水酸基の保護基を示し、 R_3 、 R_4

及び R_5 は水素原子又は R_2 を示す。

上記態様に於いて、式 [XVIII] の化合物は特開和 58-044318 号に記載の製法を利用することにより製造することができる。

- 20 -

式 (XVII) の化合物は、式 [XVIII] の化合物に無水フタル酸を反応させることにより製造することができる。反応溶媒としては通常ピリジンを使用するのが好ましい。反応は例えば約 120 ~ 130 °C にて、例えば約 2 4 時間程度の反応時間で行うことができる。

かくして得られた式 [XVIII] の化合物を光学分割試薬として *l*-エフェドリンを使用する光学分割に付することにより式 [XVI] の化合物を製造することができる。分割溶媒としてはアセトニトリル又はイソプロパノールを用いるのが好ましい。たとえば、式 [XVIII] の化合物と約等モル量の *l*-エフェドリンとをアセトニトリル中で加熱溶解した後、放冷して塩結晶を析出させる。この塩結晶は不必要なジアステレオマーを含んでおり、光学純度が低い。従つてこの塩結晶をアセトニトリルで数回たとえば 4 回再結晶操作を反復して光学的に高純度の式 [XVI] の化合物を製造することができる。

たとえば、上記例示の如き態様で得ることが出

- 21 -

来る式 [XVI] の化合物は、その *l*-エフェドリンを脱離させる反応に付することにより式 [XV] の化合物にすることができる。その一態様によれば、式 [XVI] の化合物を例えば塩化メチレン等の溶媒に溶解した後、2 *N*-塩酸を用いて *l*-エフェドリンを塩酸塩として抽出する。一方塩化メチレン溶液には式 [XV] の化合物が溶解しているから、飽和重曹水を用いて式 [XV] の化合物の *N* α 塩として抽出することができる。抽出液を塩酸で中和することにより式 [XV] の化合物が遊離するから、例えば塩化メチレンを用いて抽出し、塩化メチレンを留去して式 [XV] の化合物を得ることができる。

上述のようにして得ることのできる式 [XV] の化合物をニトロメタンと塩基とによるマイケル付加反応に付して式 [XIV] の化合物を得ることができる。この反応は、例えばエタノールの如き反応溶媒に式 [XV] の化合物、ニトロメタン、テトラメチルグアニジンを加えて例えば約 20 ~ 約 30 °C にて例えば約 20 時間の反応に付じて行

- 22 -

なりことができる。式〔XIV〕の化合物はシス異性体とトランス異性体の混合物として得ることができる。

例えば、上述の如き方法で得ることのできる式〔XIV〕の化合物を加水分解反応に付して式〔XIII〕の化合物を製造することができる。この反応は、式〔XIV〕の化合物を例えばメタノールの如き反応溶媒に溶解し、例えば2N-苛性ソーダを加えて例えば約5時間加熱還流して行なうことができる。反応後、例えば1N-塩酸を加えて酸性とし、次いで例えば酢酸エチルを用いて抽出し、溶媒を留去して式〔XIII〕の化合物のシス異性体とトランス異性体の混合物を得ることができる。これを例えばカラムクロマトグラフィー（例えばシリカゲル、例えばn-ヘキサン：酢酸エチル=2:1）による分離精製操作等に付して式〔XIII〕の化合物（トランス異性体）を得ることができる。

たとえば、上記のようにして得られる式〔XIII〕の化合物をエチレンアセタール化反応に付して式〔XII〕の化合物を製造することができる。この

- 23 -

〔X〕の化合物（式中R₁は前記の通りである）で示されるホスホネートと、例えば水素化ナトリウム、ソジウムメトキシド、ソジウムエトキシド等の如き塩基とを用いて、文献、*J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3247 (1968) 及び *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1733 (1961) に記載の方法を利用又は応用して、

反応させることにより製造することができる。

反応溶媒としては、THF（テトラヒドロフラン）、DMF（1,2-ジメトキシエタン）、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン等が好ましく利用できる。反応は例えば約-20〜約70℃の温度、及び例えば約1〜約10時間の反応時間で行うことができる。

この反応で生成する13,14位のエチレン基はトランス型が優先して得られる。

又式〔X〕の化合物は、文献、*J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3247 (1968) 及び *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 5654 (1966) に記載の方法を利用又は応用して製

- 25 -

反応は、反応溶媒として例えばベンゼンに式〔XIII〕化合物、エチレングリコール、パラトルエンスルホン酸1水塩を加えて、例えばDean-Stark 水抜装置を付けて例えば約21時間程度加熱還流することにより行うことができ、式〔XII〕の化合物を得ることができる。必要により例えばカラムクロマトグラフィーによる分離精製操作に付することができる。

たとえば、上述のようにして得ることのできる式〔XII〕の化合物を例えば三塩化チタンによる還元反応に付すことにより式〔XI〕の化合物を得ることができる。この反応は、反応溶媒として例えばメタノールに式〔XII〕の化合物を溶解し、例えば約-20℃に冷却して、例えばソジウムメトキシドを加えて溶解させ、次いで三塩化チタン-酢酸アンモニウム水溶液を例えば約-20℃〜約0℃にて加えて反応させることにより行なうことができ、式〔XI〕の化合物を製造することができる。式〔IX〕の化合物は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔XI〕の化合物を式

- 24 -

製造することができる。

前記式〔VIII〕の化合物は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔IX〕の化合物に、例えば適当な反応溶媒中で還元剤を作用させてケトン基を水酸基に変換する還元反応に付すことにより製造できる。

還元剤の例としては、例えばホウ素、アルミニウム等の金属の水素化物を例示できる、このような還元剤の具体例としては例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、シアニ化水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化トリイソプロポキシホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、水素化-sec-ブチルホウ素リチウム、水素化シアノホウ素テトラ-n-ブチル-アンモニウム（以上の場合には塩化第一セリウムを添加して使用することも好ましい）、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素

- 26 -

化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-*tert*-ブチロキシアルミニウム-リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、その他アルミニウムイソプロポキシド、文献 *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8616 (1972)、*J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5843 (1979)、*J. Org. Chem.*, 44, 1363 (1979) に記載のケトン基の還元剤などを例示できる。その他、ケトン基のみを選択的に還元して水酸基とすることができるすべての還元剤を適宜に選択して使用することができる。

反応溶媒の例としては、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、エチルエーテル、ジオキサン、*DME*、*THF*、ジグリム等のエーテル類、*DMF* (*N*, *N*-ジメチルホルムアミド)、*DMSO* (ジメチルスルホキシド)、*HMPA* (ヘキサメ

- 27 -

ル。この脱アセタール反応は常法により行うことができ、式〔Ⅶ〕の化合物を例えば水を含むアセトン、*THF*、メタノール、エタノール等のアルコール類などの如き有機溶媒中で、適当な無機及び有機の酸類、例えば塩酸、硫酸、酢酸、モノクロル酢酸等を加えて、例えば約0℃～約70℃の温度にて約1～約24時間の反応に付すことにより行うことができる。

さらに前記式〔Ⅴ〕の化合物(式 R_2 は水酸基の保護基である。)は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔Ⅶ〕の化合物の水酸基を保護することにより製造することができる。

このような水酸基の保護基 R_2 の例としてはテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-*n*-ブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル、1-イソオクチロキシエチル基等の1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*n*-プロピルジメチ

- 29 -

ルホスホルアミド)等を例示できる。

反応は、例えば約-180℃～室温付近の温度で例えば約1～10時間の条件で行うことができる。

式〔Ⅸ〕の化合物のケトン基を水酸基へ変換する上記の還元は、通常は立体選択的には進行しないのが普通であつて、得られる式〔Ⅹ〕の化合物の水酸基の絶対配位は R 及び S 配位の異性体が生成し、それら異性体の混合物として得られるのが普通である。又、立体選択的還元剤を使用した場合には、これら異性体の生成割合をいずれか一方へ大きく偏らせることができる。

かくして得られた式〔Ⅹ〕の化合物は二種の異性体エピマーの混合物として得られるが、これを例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー等による分離精製操作等により各々の異性体に容易に分離することが可能である。

前記式〔Ⅶ〕の化合物は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔Ⅶ〕の化合物を脱アセタール反応に付すことにより製造することができる。

- 28 -

ルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニルシリル基等を好ましく例示できる。

式〔Ⅴ〕の化合物において水酸基の保護基 R_2 がテトラヒドロピラニル基である化合物は、例えば、式〔Ⅶ〕の化合物を塩化メチレン溶媒中で2, 3-ジヒドロピランと触媒量のパラトルエンスルホン酸1水塩を加えて、例えば約-20℃～約50℃にて、例えば約15分～約120分の反応に付すことにより製造することができる。

保護基 R_2 がテトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、例えば1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-*n*-ブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等である化合物〔Ⅴ〕も、同様にして、各々、2, 3-ジヒドロフラン、ビニルアルキルエーテル類、例えばビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニル-*n*-ブチルエーテル、ビニルイソブチルエーテル、ビニルオクチルエーテル、ビニルイソオクチルエーテル等との反応に付すこと

- 30 -

より製造することができる。

又、式〔V〕の化合物において水酸基の保護基 R_2 が *tert*-ブチルジメチルシリル基である化合物は文献 *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190 (1972) に記載の方法を利用もしくは応用して、式〔VII〕の化合物を *DMF* を反応溶媒として *tert*-ブチルジメチルクロロシランと、塩基としてイミダゾールを用いる反応により製造することができる。さらに、式〔V〕の化合物において R_2 がトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*n*-プロピルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニルシリル基等である化合物〔V〕も、同様にして各々、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン、*n*-プロピルジメチルクロロシラン、トリベンジルクロロシラン、トリフェニルクロロシランとの反応に付すことにより製造することができる。

たとえば上述のような態様で得ることのできる

- 31 -

DME を反応溶媒として常法により例えば約 -70° ～約 -10°C にて約30～約90分の条件下で反応させることにより調製することができる。

ついで、上述のようにして得ることのできる式〔V〕の化合物のエノレート溶液に式〔VI〕の化合物を加えて、例えば約 -60 ～約 -30°C にて例えば約30～約90分の反応に付すことにより、前記式〔IV〕の化合物を製造することができる。

この際式〔VI〕の化合物は式〔V〕の化合物の約1～約2倍当量使用するのが好ましい。

反応終了後は常法通り、有機溶媒を用いて生成物を抽出し溶媒を溜去して得られた残留物を例えばシリカゲル、酢酸エチル-*n*-ヘキサン系を用いるカラムクロマトグラフィーによる分離精製操作等に付して化合物〔IV〕を得ることができる。式〔VI〕の化合物については文献 *SYNTHESIS*, 1983, 942 に記載の製法を利用又は応用することにより ϵ -カプロラク톤を出発物質として製造することができる。

式〔V〕の化合物から式〔IV〕の化合物を製造

- 33 -

式〔V〕の化合物と式〔VI〕の化合物（式中、 R' は低級アルキル基を示す）とを反応させることにより式〔IV〕の化合物を製造することができる。反応は、式〔V〕の化合物を不活性溶媒、例えば *THF*、*DME* 等の反応溶媒中で、塩基、例えばリチウムジアルキルアミドと例えば約 -70° ～約 -10°C にて例えば約60～約120分の反応に付して式〔V〕の化合物のエノレートを生成させることにより、行なうことができる。

この際利用するリチウムジアルキルアミドは、種々のジアルキルアミン、例えばジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ヘキサメチルジシラザン、ジ-*n*-ブチルアミン、ジイソブチルアミン、ジ-*n*-プロピルアミン、*N*-エチル-*n*-プロピルアミン、*N*-エチル-イソプロピルアミン、*N*-*sec*-ブチル-*n*-プロピルアミン、*N*-エチル-*n*-ブチルアミン又は *N*-エチル-1-ブチルアミン等と種々の有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム又は *n*-ブチルリチウムとから不活性溶媒、例えば *THF* 又は

- 32 -

する際に保護基 R_2 が脱離し易い保護基の場合には式〔IV〕の化合物の保護基 R_2 が一部又は全部脱離した化合物が生成することがある。この様な化合物が生成物した場合には、その水酸基を再び保護基 R_2 で前述の如き反応に付し、保護して次の工程へ進めるのが好ましい。この際には7位の水酸基も同時に保護されることになる。

たとえば上述のようにして得ることのできる式〔IV〕の化合物（ R_1 、及び R_2 は R_2 を示し、 R_3 は水素原子を示す。）を脱離反応に付すことにより式〔III〕の化合物へ変換することができる。

反応は例えば塩化メチレン等の如き不活性溶媒中に塩基として例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等とメタンスルホンクロリドとを該式〔IV〕の化合物に作用させることにより行うことができる。反応条件としては例えば室温にて例えば約3時間の如き条件を例示することができる。

式〔IV〕の化合物（ R_1 、 R_2 、及び R_3 はともに R_2 を示す）の場合には例えば *DBN* (1, 5 -

- 34 -

ジアザビシクロ(4.3.0)-5-ノネン、又は *DBU* (1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)-7-ウンデセンとの反応に付すことにより式〔Ⅲ〕の化合物へ変換することができる。反応は例えばベンゼン等の不活性溶媒中で、例えば約60℃にて約8時間の如き条件で行うことができる。

かくして得られた式〔Ⅲ〕の化合物を還元反応に付すことにより式〔Ⅱ〕の化合物を製造することができる。

反応は例えば還元剤としてトリ-*n*-ブチルチンハイドライドを、例えば触媒としてジ-*tert*-ブチルパーオキシドの存在下式〔Ⅲ〕の化合物に作用させることにより行うことができる。反応条件としては例えば例70～約120℃にて例えば約1～約5時間の如き条件を例示することができる。

本発明の式〔Ⅰ〕化合物中、前記式〔Ⅰ〕-2の化合物は、かくして得られた式〔Ⅱ〕の化合物の保護基を常法により脱離させることにより製造

- 35 -

との反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

かくして得られた式〔Ⅰ〕中、〔Ⅰ〕-2で表わされる化合物を加水分解反応に付すことにより式〔Ⅰ〕-1の化合物を製造することができる。このエステル基の加水分解反応には化学的な方法と酵素による方法を利用することができる。

化学的加水分解反応を利用する場合は反応溶媒として例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類-水系を好ましく例示することができ、また塩基としては例えばアンモニア、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の苛性アルカリ、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。反応は、例えば約0℃～約40℃にて例えば約4～約96時間の如き条件で行うことができる。

反応終了後は、例えば希塩酸にて中和し、例えば酢酸エテルの如き有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去して得られる残留物を例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製

- 37 -

することができる。

例えば、式〔Ⅱ〕の化合物、但し式中、保護基 R_2 がテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基を示す式〔Ⅱ〕化合物の場合には、例えばメタノール、エタノール等の如き低級アルコール類、含水有機溶媒、例えば *THF*-水系などの溶媒中で、例えば塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、蔞酸等の如き酸類を加えて、例えば約0℃～約50℃にて、例えば約1～約24時間の反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

また、式〔Ⅱ〕の化合物但し式中、保護基 R_2 が *tert*-ブチルジメチルシリル基、*n*-プロピルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニルシリル基を示す式〔Ⅱ〕化合物の場合には、文献 *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190 (1972) に記載の方法を利用又は応用することにより、例えば *THF* の如き反応溶媒中でテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド

- 36 -

操作等に付して製造することができる。

更に別法として酵素による加水分解反応を利用する場合には使用する酵素としては例えばエステラーゼ、リパーゼ等を例示することができる。これ等の酵素はいずれもその基源を問わない。

例えばエステラーゼを使用する場合は *pH* 8 付近のリン酸緩衝液中で式〔Ⅰ〕-2の化合物と例えば豚肝臓のエステラーゼとを攪拌し例えば約20℃～約30℃にて例えば約12～約36時間の如き加水反応に付すことができる。

例えばリパーゼを使用する場合は *pH* 7 付近の *Mellvaine* の緩衝液中で式〔Ⅰ〕-2の化合物と例えば *Candida cylindracea* に属する菌株を培養して製造したりパーゼとを攪拌し、例えば約20℃～約50℃にて例えば約10～約50時間の如き加水反応に付すことにより行うことができる。

又いずれの場合にも例えばアセトンの如き有機溶媒を緩衝液に若干加えて行うことも好ましい。

反応終了後は、例えば酢酸エテルの如き有機溶

- 38 -

媒を用いて前述したと同様にして分離精製操作等に付して目的物を得ることができる。

式〔I〕中、式〔I〕-1の化合物はまた、上述した態様におけると同様にして加水分解反応を先に行つてから、前記したと同様にして脱保護基反応に賦することによつても製造することができる。

本発明式〔I〕化合物中、Rが水素原子である式〔I〕-1化合物の薬学的に許容しうる塩類の製法は式〔I〕-1の化合物を当量の金属水酸化物、アンモニア、第一アミン、第二アミン、第三アミン等を用いて常法により中和した後、たとえば凍結乾燥等に付して製造することができる。

以上のこれら式〔XⅦ〕の化合物から式〔I〕化合物に至るまでの各中間体の化合物はそれぞれ所望により、例えばカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の分離精製操作等に付すことにより分離精製することができる。

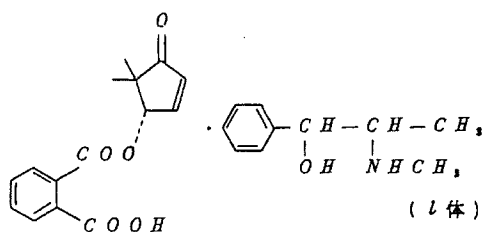
- 39 -

1.9.5 gを得た。収率91.1%。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

1.12 (3H, s)
1.31 (3H, s)
5.67 - 6.00 (1H, m)
6.27 - 6.47 (1H, m)
7.20 - 8.27 (5H, m)
10.72 (1H, s)

実施例 2 (4S)-4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロペンテノンのL-エフェドリン塩

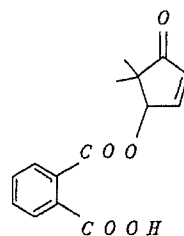


4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロペンテノン80.40g、

- 41 -

実施例

実施例 1 4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロペンテノン



5,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン10.0g、ピリジン50mlの溶液に無水フタル酸16.4gを加えて24時間、加熱還流した。放冷した後1N-塩酸50mlを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水50mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して褐色油状物3.2gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ワコーゲル2g、クロロホルム:メタノール=30:1)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物

- 40 -

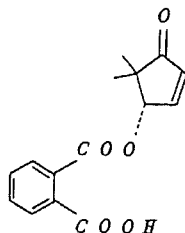
L-エフェドリン48.2gをアセトニトリル640mlに加熱溶解した後、室温にて一夜、静置した。析出した結晶を濾取して約50℃にて4時間真空乾燥して分割された塩結晶60.0gを得た。収率46.7%、 $[\alpha]_D^{25} + 27.4^\circ$ (C0.97、メタノール)。

この塩結晶60.0gをアセトニトリル600mlから再結晶して塩結晶32.4gを得た。収率54.0%、 $[\alpha]_D^{25} + 63.0^\circ$ (C0.98、メタノール)。この塩結晶32.4gをさらにアセトニトリル320mlから再結晶して塩結晶21.40gを得た。収率66.0%、 $[\alpha]_D^{25} + 80.0^\circ$ (C0.81、メタノール)。この塩結晶21.40gをさらにアセトニトリル210mlから再結晶して塩結晶16.90gを得た。収率79.0%、 $[\alpha]_D^{25} + 88.4^\circ$ (C0.95、メタノール)。

この塩結晶16.90gをさらにアセトニトリル170mlから再結晶して塩結晶11.59gを得た。収率68.6%、 $[\alpha]_D^{25} + 92.3^\circ$ (C0.97、メタノール)。mp 142-144℃。

- 42 -

実施例 3 (4S)-4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロペンテノン



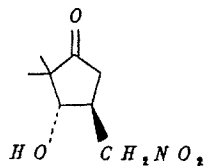
(4S)-4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロペンテノンのL-エフェドリン塩2.0gを塩化メチレン100mlに溶解し2N-塩酸20mlで3回抽出した。次に塩化メチレン溶液を飽和重曹水50mlで3回抽出した。得られた重曹水溶液を塩酸で中和した後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表題化合物の抽出物1.20gを得た。収率96.0%、 $[\alpha]_D^{25} + 16.752^\circ$ (C 1.10、塩化メチレン)。

- 43 -

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

1.10、1.17、1.23 (6H, s)
2.00 - 3.90 (3H, m)
4.27 - 5.83 (3H, m)
7.23 - 8.50 (4H, m)
10.75 (1H, s)

実施例 5 (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン

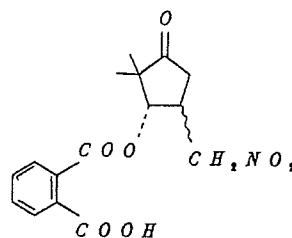


(3S)-3-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン3.28gをメタノール50mlに溶解し、次いで2N-苛性ソーダ15mlを加えて5時間、加熱還流した。

冷却後、1N-塩酸50mlを加えて酸性とした

- 45 -

実施例 4 (3S)-3-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン



(4S)-4-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチル-2-シクロペンテノン2.49g、エタノール15mlの溶液にテトラメチルグアニジン1.25g、ニトロメタン3.61gを加えて20~28℃にて20時間攪拌した。次いで1N-塩酸50mlを加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表題化合物の油状物3.28gを得た。

- 44 -

後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物3.81gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)による分離精製操作に等付して表題化合物(トランス体)800mgを得た。収率47.1% $[\alpha]_D^{25} - 11.88^\circ$ (C 1.2、メタノール)、mp 99 - 107℃。

この結晶を塩化メチレンから再結晶して $[\alpha]_D^{25} - 12.73^\circ$ (C 1.01、メタノール)、mp 107 - 108.5℃の結晶400mgを得た。
NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

1.03 (3H, s)
1.13 (3H, s)
1.73 - 3.30 (4H, m, OH含む)
3.82 (1H, dd, J=10, 6 Hz)
4.20 - 5.07 (2H, m)

別にシス体としてd-(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロメチル

- 46 -

シクロペンタノンの結晶400mgを得た。収率23.6%。 $[\alpha]_D^{20} + 5.2.8^\circ$ (C 1.0, メタノール), $mp\ 50-60^\circ C$ 。

NMR ($CDCl_3$ - TMS) δ :

1.07 (3H, s)

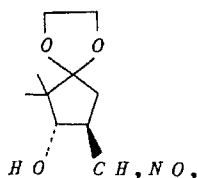
1.14 (3H, s)

1.73 - 3.67 (4H, m, OH含む)

4.12 (1H, t, $J = 4Hz$)

4.30 - 5.30 (2H, m)

実施例 6 (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセター

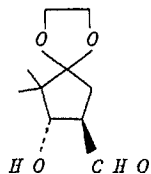


(3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノン1

- 47 -

3.40 - 4.25 (1H, m)

実施例 7 (3S, 4R) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン エチレンアセター



三塩化チタン - 酢酸アンモニウム水溶液の調製。

(窒素気流下にて) 酢酸アンモニウム149.40g、水570mlの水溶液に濃アンモニア水80mlを加えて $pH\ 9.13$ とした。次いで25%三塩化チタン水溶液191.34mlを加えた。さらに濃アンモニア水15mlを加えて $pH\ 5.12$ とした。

アルゴン気流下にて(3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノン エチレンアセター17.93gをメタノール140mlに溶解し、約 $-20^\circ C$ に冷

- 49 -

15.06g、エチレングリコール12.48g、パラトルエンスルホン酸1水塩0.54g、ベンゼン180mlの溶液をDean-Stark水抜装置を付けて21時間、攪拌しながら加熱還流した。冷却後、反応液を飽和食塩水130ml、飽和重曹水80ml、飽和食塩水80mlの順で洗浄した。水層部を合してさらに酢酸エチルで抽出した。全有機層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して黄色油状物19.21gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7734 2g、塩化メチレンエチル - 6:1)による分離精製操作等にて付じて表題化合物の結晶17.93gを得た。収率96.4%。 $[\alpha]_D^{25} + 4.2^\circ$ (C 1.00, メタノール), $mp\ 28-30^\circ C$ 。

NMR ($CDCl_3$ - TMS) δ :

0.96 (6H, s)

1.30 - 3.05 (4H, m, OH含む)

3.28 - 3.85 (2H, m)

3.93 (4H, s)

- 48 -

却した。次いでソジウムメトキシド5.15gを加えて溶解させた。次いで先に調製した三塩化チタン - 酢酸アンモニウム水溶液を $-20 \sim 0^\circ C$ にて20分で滴下した後、さらに $-8 \sim 0^\circ C$ にて80分攪拌した。

反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄した。得られた洗浄液に食塩を加えて再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表題化合物の油状物13.51gを得た。収率87.0%。

NMR ($CDCl_3$ - TMS) δ :

0.70 - 1.10 (6H, m)

1.20 - 2.36 (2H, m)

2.40 - 3.10 (1H, m)

3.95 (4H, s)

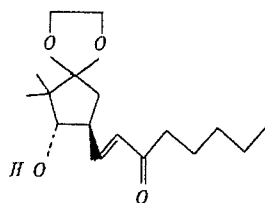
3.70 - 4.12 (1H, m)

9.72 - 9.91 (1H, m)

実施例 8 (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - [(E) -

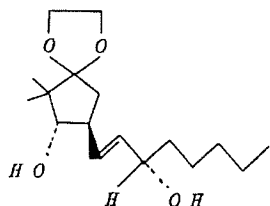
- 50 -

3-オキソ-1-オクテニル]シクロ
ペンタノンエチレンアセタール



アルゴン気流下でソジウムメトキシド3.40gに無水テトラヒドロフラン180mlを加え、次いでジメチル2-オキソヘプテリホスホネート13.9g、無水テトラヒドロフラン80mlの溶液を-7~-4℃にて27分で滴下した後、さらに-5~-2℃にて50分撹拌した。次いで(3S, 4R)-4-ホルミル-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール10.5g、無水テトラヒドロフラン80mlの溶液を-5~-3℃にて23分で滴下した後、さらに-3~-13℃にて90分撹拌した。次いで酢酸2.7mlを加えた後、飽和食塩水500mlを加えて分液した。水層を塩化メチレンで抽出した。すべての有機層

- 51 -



アルゴン気流下で水素化リチウムアルミニウム1.02gに無水エーテル65mlを加えて、次いで(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4-[(E)-3-オキソ-1-オクテニル]シクロペンタノンエチレンアセタール7.2g、無水エーテル40mlの溶液を-70~-66℃にて70分で滴下した。さらに引き続き-70~-68℃にて2時間撹拌した。

次いでメタノールを加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、水120mlを加えて戸過した。戸過残分をエーテル200mlで洗浄し分液した。水層をエーテルで抽出し、すべてのエーテル層を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して

- 53 -

を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して黄色油状物25.3gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7734、1200ml、n-ヘキサン：酢酸エチル=5:2)による分離精製操作等にて表題化合物の油状物7.36gを得た。収率47.4%。 $[\alpha]_D^{20} - 9.9^\circ$ (C 2.00、クロロホルム)。

NMR (CDCl₃-TMS) δ :

0.90-2.90 (21H, m)
3.63 (1H, t, J=7Hz)
3.90 (4H, s)
6.10 (1H, d, J=16Hz)
6.83 (1H, dd, J=16, 7Hz)

実施例 9 (3S, 4S)-4-(E)-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール

- 52 -

油状物6.60gを得た。これカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7734、700ml、塩化メチレン：酢酸エチル=3:1~3:2)による分離精製操作等にて表題化合物の油状物3.00gを得た。収率41.4%。 $[\alpha]_D^{20} - 4.2^\circ$ (C 2.01、クロロホルム)。

NMR (CDCl₃-TMS) δ :

0.70-2.66 (20H, m)
3.17-3.66 (3H, m, OHを含む)
3.83-4.23 (5H, m)
5.63 (2H, m)

別にエピマーとして(3S, 4S)-4[(E)-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタールの油状物2.74gを得た。収率7.8%。 $[\alpha]_D^{20} - 8.2^\circ$ (C 2.01、クロロホルム)。

NMR (CDCl₃-TMS) δ :

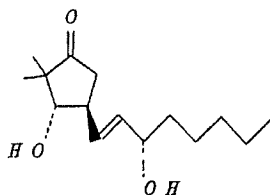
0.67-3.00 (21H, m)
3.36-3.66 (1H, m)

- 54 -

3.83 - 4.17 (6H, m, OHを含む)

5.63 (2H, m)

実施例 10 (3S, 4S) - 4 - [(E) - (3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクタニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン



(3S, 4S) - 4 - [(E) - (3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクタニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 3.00g、アセトン 85ml の溶液に氷冷下で 1N - 塩酸 7.66ml を加えて室温にて 4 時間攪拌した。次いで飽和食塩水 75ml を加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去

- 55 -

(3S, 4S) - 4 - [(E) - (3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクタニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 2.74g、アセトン 78ml の溶液に氷冷下で 1N - 塩酸 7.0ml を加えて室温にて 4 時間攪拌した。次いで飽和食塩水 70ml を加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.60g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク 7734、300ml、n - ヘキサン：酢酸エチル - 4：5) による分離精製操作等にして炭化化合物の結晶 2.18g を得た。収率 93.3%。mp 60 - 61.5°C。[α]_D²⁵ - 85.9° (C 1.0, クロロホルム)。NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.70 - 2.86 (20H, m)

3.07 - 3.30 (1H, bs, OH)

3.47 - 3.90 (2H, m, OHを含む)

3.90 - 4.20 (1H, m)

4.63 - 4.86 (2H, m)

- 57 -

して油状物 3.0g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク 7734、500ml、n - ヘキサン：酢酸エチル - 4：5) による分離精製操作等にして炭化化合物の結晶 2.43g を得た。収率 95.0%。mp 30 - 35°C。

[α]_D²⁵ - 71.6° (C 1.02, クロロホルム)。NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

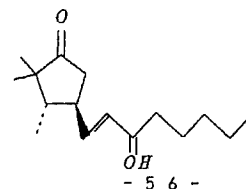
0.70 - 3.00 (20H, m)

3.43 - 3.87 (2H, m, OHを含む)

3.87 - 4.30 (2H, m, OHを含む)

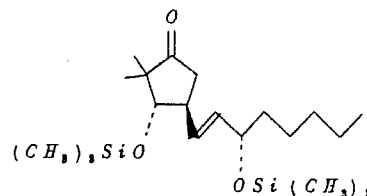
4.53 - 4.76 (2H, m)

実施例 11 (3S, 4S) - 4 - [(E) - (3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクタニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン



- 56 -

実施例 12 (3S, 4S) - 4 - [(E) - (3S) - 3 - トリメチルシリルオキシ - 1 - オクタニル] - 3 - トリメチルシリルオキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン



(3S, 4S) - 4 - [(E) - (3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクタニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン 2.43g、イミダゾール 3.26g、DMF 42ml の溶液に氷冷下にてトリメチルクロルシラン 3.64ml を 10 分で滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。次いで氷水 80ml を加えてエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 5.80g を得た。これをカラムクロマトグラフ管 (シリカゲル、メ

- 58 -

ルク7734、500 ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル-30：1~20：1)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物3.23 gを得た。収率84.8%。 $[\alpha]_D^{25} - 57.9^\circ$ (C 1.02、クロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.12 (9H, s)
0.15 (9H, s)
0.87 - 2.90 (20H, m)
3.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)
3.93 - 4.30 (1H, m)
5.50 - 5.67 (2H, m)

実施例 13 (3S, 4S) - 4 - [(E) - (3R) - 3 - トリメチルシリルオキシ - 1 - オクテニル] - 3 - トリメチルシリルオキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン

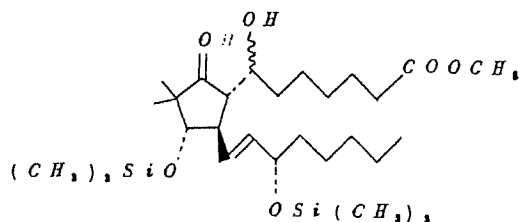
- 59 -

ロホルム)。

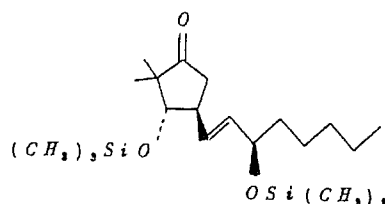
NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.10 (9H, s)
0.13 (9H, s)
0.80 - 2.80 (20H, m)
3.63 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)
3.97 - 4.27 (1H, m)
5.47 - 5.63 (2H, m)

実施例 14 (11S, 13S, 15S) - 11, 15 - ビス(トリメチルシリルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - 10, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロスト - 13 - エン - 1 - オイックアシドメチルエステル



- 61 -



(3S, 4S) - 4 - [(E) - (3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン 2.18 g、イミダゾール 2.92 g、DMF 38 ml の溶液に氷令下にてトリメチルクロルシラン 3.26 ml を 5 分で滴下した後、室温にて 5 時間攪拌した。次いで氷水 70 ml を加えてエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 4.50 g を得た。これらカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク 7734、400 ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル-30：1~20：1)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物 2.94 g を得た。収率 86.1%。 $[\alpha]_D^{25} - 71.6^\circ$ (C 1.0、クロ

- 60 -

アルゴン気流下にて無水テトラヒドロフラン 15 ml、ジイソプロピルアミン 0.46 ml の溶液に 10% *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 2.12 ml を -63~-60℃にて 10 分で滴下した。引き続き -60~-30℃にて 70 分攪拌した。次いで (3S, 4S) - 4 - [(E) - (3S) - 3 - トリメチルシリルオキシ - 1 - オクテニル] - 3 - トリメチルシリルオキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン 1.20 g、無水テトラヒドロフラン 5 ml の溶液を -65~-62℃にて 15 分で滴下した後、さらに -60~-30℃にて 88 分攪拌した。次いでメチル 7 - オキソヘプタノエート 0.57 g、無水テトラヒドロフラン 5 ml の溶液を -60~-58℃にて 5 分で滴下した後、さらに約 -40℃にて 60 分攪拌した。反応液を冷却飽和塩化アンモニウム水溶液 60 ml とエーテル 60 ml の混合液中に注ぎ、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を合して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.10 g を得た。こ

- 62 -

れをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク7734、200ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル-15：2）による分離精製操作に付して表題化合物の油状物1.56gを得た。収率93.1%。
 $[\alpha]_D^{25} - 19.3^\circ$ (C1.0, メタノール)。
 NMR (CDCl₃ - TMS)

0.13 (18H, S)
 0.83 - 2.50 (30H, m)
 2.98 (1H, d, OH)
 3.60 - 3.83 (4H, m)
 4.00 - 4.23 (1H, m)
 5.43 - 5.67 (2H, m)

実施例 15 (11S, 13E, 15R) -
 11-トリメチルシリルオキシ-
 7, 15-ジヒドロキシ-10,
 10-ジメチル-9-オキソプロ
 スト-13-エン-1-オイック
 アシドメチルエステル

- 63 -

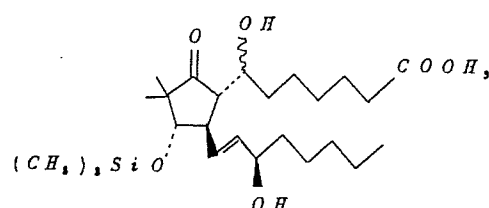
た後、さらに約-40℃にて90分攪拌した。反応液を冷飽和塩化アンモニウム水溶液40mlに注ぎ、次で希塩酸にてpH4とした。次いでエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物5.80gを得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク7734、600ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル-4：3）による分離精製操作等付して表題化合物の油状物2.74gを得た。収率76.6%。mp 50-45℃。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.13 (9H, s)
 0.83 - 2.83 (31H, m)
 3.23 (1H, b s, OH)
 3.56 - 3.83 (4H, m)
 4.00 - 4.18 (1H, m)
 5.45 - 5.67 (2H, m)

実施例 16 (11S, 13E, 15R) - 7,
 11, 15-トリ(トリメチル

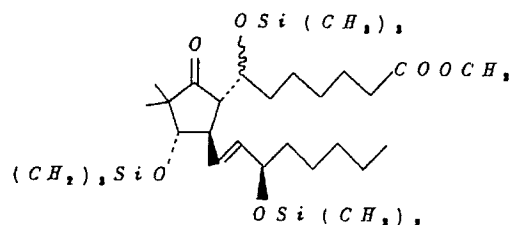
- 65 -



アルゴン気流下にて、無水テトラヒドロフラン4040ml、ジイソプロピルアミン1.09mlの溶液に10% *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液4.97mlを-70~-63℃にて5分で滴下した。引き続き-60~-25℃にて77分攪拌した。次いで(3S, 4R) - 4 - [(E) - (3R) - 3-トリメチルシリルオキシ-1-オクテニル] - 3-トリメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルシクロペンタノン2.94g、無水テトラヒドロフラン20mlの溶液を-65~-60℃、15分にて滴下した後、さらに-60~-20℃にて80分攪拌した。次いでメチル7-オキソヘプタノエート1.28g、無水テトラヒドロフラン10mlの溶液を-63~-60℃にて10分で滴下し

- 64 -

シリルオキシ) - 10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシドメチルエステル



(11S, 13E, 15R) - 11-トリメチルシリルオキシ-7, 15-ジヒドロキシ10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシドメチルエステル2.10g、イミダゾール1.48g、DMF 38mlの溶液に氷冷下にてトリメチルクロロシラン1.66mlを加えて室温にて16時間攪拌した。次いで反応液を氷水100ml中に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物4.30gを得た。こ

- 66 -

れをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク 7734、200 ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 25 : 1 ~ 1 : 1）による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物 2.54 g を得た。収率 93.0%。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.11 (2H, s)

0.85 - 2.96 (29H, m)

3.47 - 3.73 (4H, m)

4.00 - 4.20 (1H, m)

5.40 - 5.60 (2H, m)

実施例 17 (11S, 13E, 15S) -

11, 15 - ビス (トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロスタ - 7, 13 - ジエン - 1 - オイツクアシドメチルエステル

- 67 -

の 7E 体の油状物 0.84 g を得た。収率 55.6%。

[α]_D²⁵ + 17.6° (C 1.0, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.10 (9H, s)

0.13 (9H, s)

0.83 - 2.46 (28H, m)

3.13 - 3.40 (1H, m)

3.65 (3H, s)

3.96 - 4.23 (1H, m)

5.50 - 5.67 (2H, m)

6.53 - 6.83 (1H, m)

別に表題化合物の 7Z 体の油状物 0.22 g を得

た。収率 14.6%。[α]_D²⁵ - 35.1° (C 1.0, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.14 (18H, s)

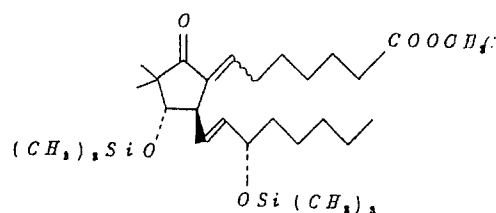
0.83 - 3.33 (28H, m)

3.50 - 3.73 (4H, m)

4.00 - 4.28 (1H, m)

5.00 - 6.00 (3H, m)

- 69 -

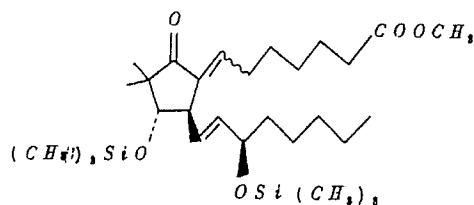


(11S, 13E, 15S) - 11, 15 - ビス (トリメチルシリルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - 10, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロスト - 13 - エン - 1 - オイツクアシドメチルエステル 1.56 g、4 - ジメチルアミノピリミジン 1.70 g、塩化メチレン 15 ml の溶液に氷冷下にてメタンスルホンクロリド 0.54 ml を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷水 60 ml に注いで塩化メチレンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.80 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク 7734、250 ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 25 : 1 ~ 1 : 1）による分離精製操作等に付して表題化合物

- 68 -

実施例 18 (11S, 13E, 15R) -

11, 15 - ビス (トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロスタ - 7, 13 - ジエン - 1 - オイツクアシドメチルエステル



(11S, 13E, 15R) - 7, 11, 15 - トリ (トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロスト - 13 - エン - 1 - オイツクアシドメチルエステル 2.54 g、1, 8 - ジアザビシクロ (5.4.0) - 7 - ウンデセン 1.8 ml、ベンゼン 25 ml の溶液を 60° にて 3 時間攪拌した。

反応液を氷水 100 ml に注いで酢酸エチルで抽

- 70 -

出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物2.20gを得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク7734、250ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=25：1～10：1）による分離精製操作等にて付して表題化合物の7E体の油状物0.89gを得た。収率40.8%。 $[\alpha]_D^{25} + 14.6^\circ$ （C1.03、クロロホルム）。

NMR （ $CDCl_3$ - TMS ） δ ：

1.10（18H、s）
0.86 - 2.30（28H、m）
3.07 - 3.33（1H、m）
3.63（3H、s）
4.00 - 4.23（1H、m）
5.50 - 5.63（2H、m）
6.53 - 6.96（1H、m）

別に表題化合物の7Z体の油状物0.78gを得た。収率35.8%。 $[\alpha]_D^{25} - 34.1^\circ$ （C1.01、クロロホルム）。

NMR （ $CDCl_3$ - TMS ） δ ：

- 71 -

トリ-*n*-ブチルチンヒドライド12ml、*tert*-ブチルパーオキサイド120mgを混合し外温110℃にて1時間撹拌した。反応液を冷却後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク7734、250ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～10：1）による分離精製操作等にて付して表題化合物の油状物1.02gを得た。収率91.6%。 $[\alpha]_D^{25} - 26.9^\circ$ （C1.0、クロロホルム）。

NMR （ $CDCl_3$ - TMS ） δ ：

0.12（18H、s）
0.83 - 2.43（31H、m）
3.60 - 3.83（4H、m）
4.00 - 4.33（1H、m）
5.43 - 5.60（2H、m）

実施例 20（11S, 13E, 15R）-

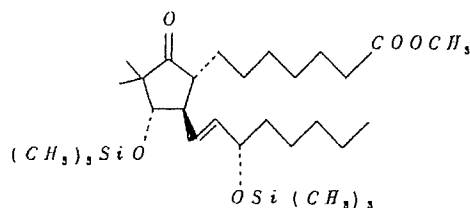
11, 15-ビス（トリメチルシリルオキシ）-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシドメチル

- 73 -

0.10（9H、s）
0.13（9H、s）
0.83 - 3.00（28H、m）
3.50 - 3.76（4H、m）
4.00 - 4.27（1H、m）
5.30 - 5.66（2H、m）
5.70 - 6.06（1H、m）

実施例 19（11S, 13E, 15S）-11

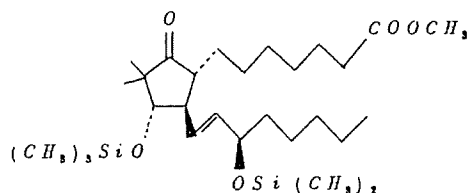
, 15-ビス（トリメチルシリルオキシ）-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシドメチルエステル



（11S, 13E, 15S）-11, 15-ビス（トリメチルシリルオキシ）-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスタ-7, 13-ジエン-1-オイックアシドメチルエステル1.11g、

- 72 -

ルエステル



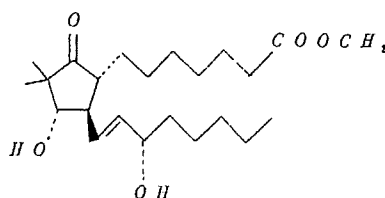
（11S, 13E, 15R）-11, 15-ビス（トリメチルシリルオキシ）-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスタ-7, 13-ジエン-1-オイックアシドメチルエステル1.80g、トリ-*n*-ブチルチンヒドライド19.6ml、*tert*-ブチルパーオキサイド196mgを混合し、外温110℃にて1時間撹拌した。反応液を冷却後カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク7734、220ml、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：0～15：1）による分離精製操作等にて付して表題化合物の油状物1.30gを得た。収率72.0%。 $[\alpha]_D^{25} - 17.4^\circ$ （C1.01、クロロホルム）。

- 74 -

$NMR (CDCl_3 - TMS) \delta$:

0.13 (18H, s)
0.86 - 2.53 (31H, m)
3.50 - 3.76 (4H, m)
4.00 - 4.26 (1H, m)
5.07 - 5.60 (2H, m)

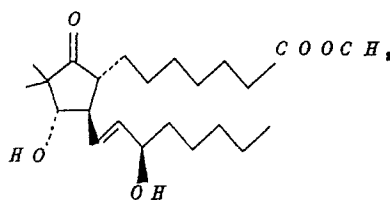
実施例 21 (11S, 13E, 15S) -
11, 15 - ジヒドロキシ - 10
, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロ
ロスト - 13 - エン - 1 - オイツ
クアシドメチルエステル



(11S, 13E, 15S) - 11, 15 - ビ
ス(トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジ
メチル - 9 - オキソプロスト - 13 - エン - 1 -
- 75 -

5.52 - 5.65 (2H, m)

実施例 22 (11S, 13E, 15R) -
11, 15 - ジヒドロキシ - 10
, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロ
ロスト - 13 - エン - 1 - オイツ
クアシドメチルエステル



(11S, 13E, 15S) - 11, 15 - ビ
ス(トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジ
メチル - 9 - オキソプロスト - 13 - エン - 1 -
オイツクアシドメチルエステル 1.34g、メタノ
ール 13.5 ml の溶液に氷冷下にてパラトルエンス
ルホン酸 1 水塩 0.31g を加えて室温にて 2 時間
撹拌した。

次いで氷冷下にて 5% 重曹水 2 ml を加え、さら

- 77 -

オイツクアシドメチルエステル 1.38g、メタノ
ール 14 ml の溶液に氷冷下にてパラトルエンス
ルホン酸 1 水塩 0.32g を加えて室温で 2 時間撹拌
した。

次いで氷冷下にて 5% 重曹水 2 ml を加え、さら
に飽和食塩水 40 ml を加えた。塩化メチレンで抽
出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状
物 1.10g を得た。これをカラムクロマトグラフ
イー(シリカゲル、メルク 7734、200 ml、
n-ヘキサン：酢酸エチル - 1 : 1 ~ 3 : 5) に
よる分離精製操作等にして表題化合物の結晶物
0.83g を得た。収率 82.0%。mp 38 - 39
℃。[α]_D²⁵ - 27.4° (C 1.02、クロロホルム)。

$NMR (CDCl_3 - TMS) \delta$:

0.70 - 2.50 (31H, m)
3.08 (1H, b, OH)
3.45 - 3.75 (5H, m, OH を含む)
3.95 - 4.20 (1H, m)
- 76 -

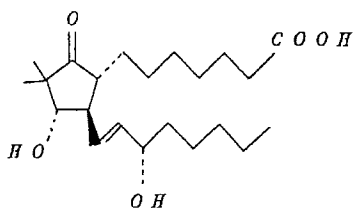
に飽和食塩水 50 ml を加えた。塩化メチレンで抽
出した、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状
物 1.09g を得た。これをカラムクロマトグラフ
イー(シリカゲル、メルク 7734、220 ml、n-
ヘキサン：酢酸エチル - 1 : 1) による分離精
製操作等にして表題化合物の油状物 0.85g を
得た。収率 86.5%。[α]_D²⁵ - 41.3° (C
1.01、クロロホルム)。

$NMR (CDCl_3 - TMS) \delta$:

0.80 - 2.55 (34H, m, OH を含む)
3.50 - 3.70 (4H, m)
4.05 - 4.25 (1H, m)
5.60 - 5.80 (2H, m)

実施例 23 (11S, 13E, 15S) -
11, 15 - ジヒドロキシ - 10
, 10 - ジメチル - 9 - オキソプロ
ロスト - 13 - エン - 1 - オイツ
クアシド

- 78 -



(11S, 13E, 15S)-11, 15-ジヒドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシドメチルエステル0.34g、アセトン3.7ml、0.1MのpH8リン酸緩衝液3.7ml、シグマ社の豚肝臓エステラーゼ653単位の混合物を室温にて23時間攪拌した。

反応液を希塩酸にてpH4とし、硫酸を飽和させて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水酢酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して粗結晶0.34gを得た。これをエーテル：石油エーテル(2:1)から再結晶して表題化合物の結晶245mgを得た。収率74.7%。
mp 103-106°C. $[\alpha]_D^{25} - 21.4^\circ$ (C - 79 -

プロスト-13-エン-1-オイックアシドメチルエステル0.35g、アセトン3.8ml、0.1MのpH8リン酸緩衝液3.8ml、シグマ社の豚肝臓エステラーゼ672単位の混合物を室温にて24時間攪拌した。反応液を希塩酸にてpH4とし、硫酸を飽和させて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物400mgを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7734、40ml、酢酸エチル：塩化メチレン-2:1)による分離精製操作等にて付して表題化合物の油状物200mgを得た。収率59.2%。
 $[\alpha]_D^{25} - 45.7^\circ$ (C 1.02, クロロホルム)。
NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

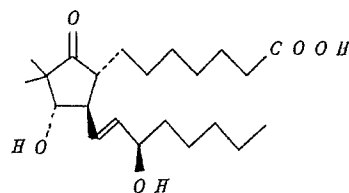
0.75 - 2.60 (21H, m)
3.65 (1H, d, J = 6Hz)
4.00 - 4.30 (1H, m)
5.30 - 5.90 (5H, m, OH, COOHを含む)

1.02, メタノール)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.80 - 2.65 (31H, m)
3.60 (1H, d, J = 9.3Hz)
2.95 - 3.20 (1H, m)
5.50 - 5.70 (2H, m)
5.70 - 6.20 (3H, bs, OH, COOH)

実施例 24 (11S, 13E, 15R)-11, 15-ジヒドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイックアシド



(11S, 13E, 15R)-11, 15-ジヒドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソ-80-

手続補正書

昭和61年8月1日

特許庁長官 黒田 明雄 殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第142961号

2. 発明の名称

新規プロスタグランジンE₁誘導体及びその製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 日本医薬品工業株式会社

4. 代理人 〒107

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自転車会館

氏名(6078)弁理士 小田島 平吉

(ほか1名)

電話 585-2256

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象

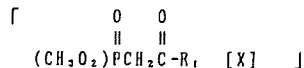
明細書の“発明の詳細な説明”の欄

7. 補正の内容

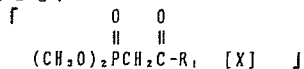
別紙の通り。

(別紙)

(1) 明細書第17頁3行に、



とあるを、



と訂正する。

(2) 明細書第35頁1行に、「-5-ノネン」とあるを、

「-5-ノネン)」

と訂正する。

(3) 明細書第35頁3行に、「-7-ウンデセン」とあるを、

「-7-ウンデセン)」

と訂正する。

(4) 明細書第37頁3行に2ヶ所及び同頁5行に1ヶ所、それぞれ、「[I)」とあるを、

「(I)」

と訂正する。

-1-

(9) 明細書第58頁末行に、「グラフ登ー」とあるを、

「グラファイー」

と訂正する。

(10) 明細書第61頁9行に、「(11S, 13S, 15S)-」とあるを、

「(11S, 13E, 15S)-」

と訂正する。

(11) 明細書第64頁3行に、「4040ml」とあるを、

「40ml」

と訂正する。

(12) 明細書第74頁2行の式に、「OSi(CH₃)₂」とあるを、「OSi(CH₃)₃」

と訂正する。

(13) 明細書第77頁3行に、「-ジヒドロキシ-」とあるを、

「-ジヒドロキシー」

と訂正する。

-3-

(5) 明細書第39頁3行に2ヶ所、同頁8行に1ヶ所、同頁9行に1ヶ所、同頁10行に1ヶ所及び同頁14行に1ヶ所、それぞれ、「[I)」とあるを、

「(I)」

と訂正する。

(6) 明細書第52頁下から5行に、「-4-(E)-」とあるを、

「-4-[(E)-」

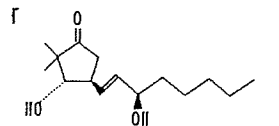
と訂正する。

(7) 明細書第54頁12行に、「(3S, 4S)-」とあるを、

「(3S, 4S)-」

と訂正する。

(8) 明細書第56頁末行の式を、以下のとおり訂正する。



-2-

(14) 明細書第78頁5行に、「メル7734、」とあるを、

「メルク7734、」

と訂正する。

(15) 明細書第79頁下から5行に、「無水酢酸マグネシウム」とあるを、

「無水硫酸マグネシウム」

と訂正する。